

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
**Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Am: DB Am: 1  
⑩ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑪ DE 3226540 A1

⑤ Int. Cl. 3:  
C07D 211/30  
C 07 D 211/28  
A 61 K 31/445  
A 61 K 31/17  
A 61 K 31/155

②① Aktenzeichen:  
②② Anmeldetag:  
④③ Offenlegungstag:

P 32 26 540.9  
15. 7. 82  
3. 2. 83

DE 3226540 A1

③① Unionspriorität: ③② ③③ ③④  
16.07.81 US 283710

⑦② Erfinder:  
Lawson, Hohn E., Evansville, Ind., US

⑦① Anmelder:  
Bristol-Myers Co., 10154 New York, N.Y., US

⑦④ Vertreter:  
Reitstötter, J., Prof.Dipl.-Ing.-Chem.Dr.phil.Dr.techn.;  
Kinzebach, W., Dipl.-Chem. Dr.phil., Pat.-Anw., 8000  
München

Erfindergemeinschaft

⑤④ Phenethylpiperidin-Verbindungen, Verfahren zu deren Herstellung und pharmazeutische Mittel, die diese Verbindungen enthalten

2-Phenethylpiperidine, welche Harnstoff, Thioharnstoff und Amidinsubstituenten in ortho-Stellung des Phenethylrestes tragen wurden beschrieben. Sie zeigen brauchbare antiarrhythmische Eigenschaften. Diese neuen Verbindungen werden hergestellt durch Umsetzung geeignet substituierter o-Amino-phenethyl-piperidine mit entsprechend substituierten Phenylisothiocyanaten, Phenylisocyanaten oder Phenyliminoestern.  
(32.26 540)

DE 3226540 A1

150782

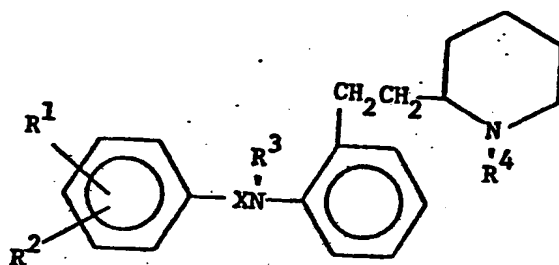
3226540

M/23 144

- 1 -

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. 2-Phenethylverbindungen der allgemeinen Formel I:



(I)

und deren nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche Salze, worin:

$R^1$  für Wasserstoff, Halogen, Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy oder Niedrigalkylthio steht, wobei die Niedrigalkylteile dieser Reste 1-4 Kohlenstoffatomen haben;

$R^2$  für Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy, steht,

$R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeuten;

und

X für die divalenten Gruppen  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \end{array}$  oder

M/23 144

-2-

1

NH  
"   
oder -C- steht.

5

2. 2-[2-(1-Methyl-2-piperidiny1)-ethyl]-carbanilid  
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz  
davon.

10

3. 4'-Methoxy-2-[2-(1-methyl-2-piperidiny1)-ethyl]-  
carbanilid oder ein pharmazeutisch verträgliches  
Salz davon.

15

4. 2-[2-(1-Methyl-2-piperidiny1)-ethyl]-thiocarb-  
anilid oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz  
davon.

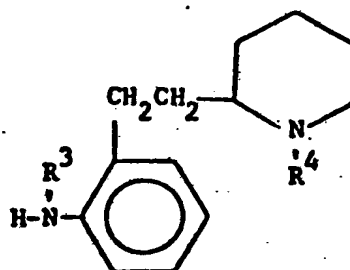
20

5. N-[2-[2-(1-Methyl-2-piperidiny1)-ethyl]-phenyl]-  
p-anisamidin oder ein pharmazeutisch verträgliches  
Salz davon.

25

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach  
einem der Ansprüche 1 bis 5,  
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung  
der allgemeinen Formel II:

30



35

15.07.80

3226540

M/23 144

- 3 -

1

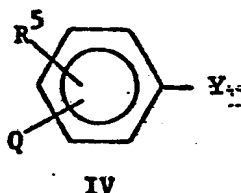
worin

5

 $R^3$  und  $R^4$  für Wasserstoff oder Niedrigalkyl stehen,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IV:

10



15

worin

Y für einen Isocyanat-, Isothiocyanat- oder einen Iminoesterrest steht,

20

Q für  $R^2$  oder für eine Gruppe steht, welche in Hydroxy überführt werden kann, und $R^5$  unabhängig voneinander unter Q oder den Gruppen für  $R^1$  ausgewählt ist,

25

in einer inerten organischen Flüssigkeit bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur der organischen Flüssigkeit umgesetzt, und wenn Q eine Gruppe darstellt, welche in Hydroxy überführt werden kann, diese Gruppe durch Hydrolyse oder Hydrogenolyse überführt.

30

7. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, g gegebenenfalls in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Zusatzstoffen.

35

3226540  
PROF. DR. DR. J. REITSTÖTTER DR. WERNER KINZEBACH  
DR. ING. WOLFRAM BÜNTE (1958-1976)

4

REITSTÖTTER, KINZEBACH & PARTNER  
POSTFACH 780, D-8000 MÜNCHEN 43

PATENTANWÄLTE  
ZUGELASSENE VERTRETER BEIM  
EUROPÄISCHEN PATENTAMT  
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

TELEFON: (089) 2 71 65 83  
TELEX 05215208 ISAR D  
BAUERSTRASSE 22, D-8000 MÜNCHEN 40

VNR 104 523

15. Juli 1982

UNSERE AKTE:  
OUR REF: M/23 144

BETREFF:  
RE

BRISTOL-MYERS COMPANY  
345, Park Avenue

New York, N.Y. 10022, U.S.A.

---

Phenethylpiperidin-Verbindungen,  
Verfahren zu deren Herstellung und pharmazeutische  
Mittel, die diese Verbindungen enthalten.

---

15.07.82

3226540

M/23 144

- K -  
5

1

5

10

15

20

Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Phenethylpiperidine, welche entweder Harnstoff-, Thioharnstoff- oder Amidinsubstituenten in ortho-Stellung des Phenethylringes aufweisen, und deren Säureadditionssalze.

25

30

35

Eine verwandte Reihe antiarrhythmischer 2-Phenethylpiperidine mit Amidsubstituenten in ortho-Stellung des Phenylrings wurde kürzlich beschrieben. Eine Ausführungsform dieser Reihe ist ein antiarrhythmisches Mittel, das als Encainid bekannt ist und derzeit klinisch getestet wird. Encainid-Hydrochlorid wird in der Literatur als als MJ 9067 bezeichnet (USAN und USP Dictionary of Drug Names 1980, S. 122, United States Pharmacopeial Convention, Inc., 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, Library of Congress Catalog Card Nr. 72-88571). Encainid hat folgende



15.07.82

3226540

M/23 144

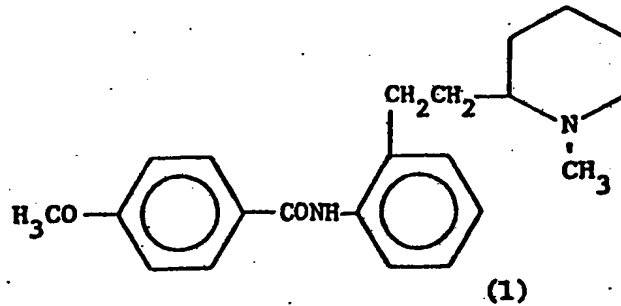
- 8 -  
6

1

Strukturformel (1):

5

10



15

Die nachstehenden Veröffentlichungen beschreiben die chemische Synthese von Encainid und eng verwandter Verbindungen und deren antiarrhythmische Eigenschaften bei Tieren.

20

Dykstra, S.J., et al., J. Med. Chem., 16, 1015-1020 (1973).  
S.J. Dykstra und J.L. Minielli, US-PS-en 3 931 195,  
4 000 143 und 4 064 254.

25

Byrne, J.E. et al., J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 200, 147-154, (1977).

30

Verbindungen zum Stand der Technik der vorliegenden Erfindung sind in E.R. Squibb & Sons, Inc., Britische Patentschriften 1 290 365 und 1 290 366 (Ausscheidungen) beschrieben.

35

Diese beiden Britischen Patente beschreiben substituierte Harnstoffe mit antiarrhythmischen Eigenschaften, die die allgemeine Formel (2):

15.07.82

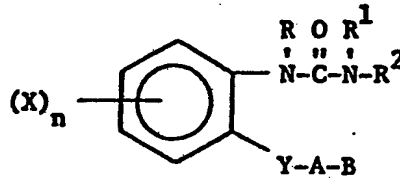
3226540

M/23 144

- 8 -  
7

1

5



(2)

10

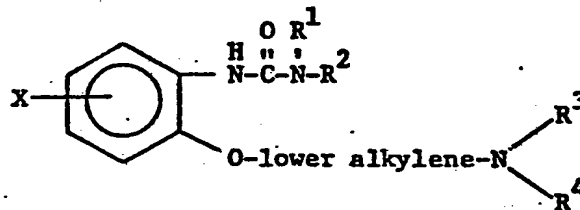
aufweisen.

Wenngleich einige der erfindungsgemäßen Harnstoffverbindungen unter diese allgemeine Formel fallen, so ist keine davon expressis verbis in den Britischen Patenten erwähnt.

15

Eine verwandte Referenz ist Krapcho J. US-PS 3 852 339. Diese Patentschrift beschreibt Aminoalkoxyphenylharnstoffderivate mit antiarrhythmischen Eigenschaften. Diese Verbindungen haben die allgemeine Formel (3):

20



25

(3)

30

Der Einbau eines Äther-Sauerstoffatoms in die Alkylkette unterscheidet diese Verbindungen von den erfindungsgemäßen Harnstoffverbindungen.

35

15.07.82

3226540

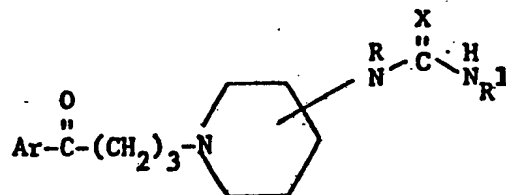
M/23 144

- 7 -

1

Die Piperidinotharnstoff- und Thiotharnstoff-Verbindungen  
der Formel (4)

10



(4)

die in Archibald, J.L. und Jackson, J.L. US-PS 4 073 700  
beschrieben sind, werden dort als antihypertensiv  
bezeichnet. Sie haben einige der Strukturelemente  
der erfindungsgemäßen Substanzen, sind jedoch ansonsten  
verschieden.

20

Die Strukturen von Encainid und einer Anzahl Analoga  
davon, die in den vorstehenden Veröffentlichungen und  
Patenten beschrieben sind, unterscheiden sich von  
den erfindungsgemäßen Verbindungen in der Natur  
des ortho-Substituenten des Phenethylrestes. Encainid  
und seine Analoga haben o-Amido-funktionen, wohingegen  
die Verbindungen der vorliegenden Erfindung  
o-Harnstoff, o-Thiotharnstoff, und o-Amindin-Substituenten  
aufweisen.

30

35

15.07.82

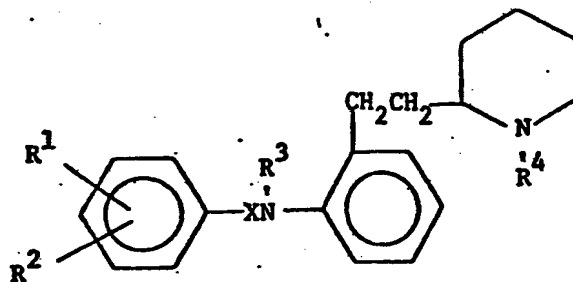
3226540

M/23. 144

1

5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Reihe  
 von anti-arrhythmischen Verbindungen, die durch die  
 nachstehende Struktur der Formel I gekennzeichnet sind,  
 sowie deren nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche  
 Säureadditionssalze.

10



15

(I)

20

In der obigen Formel stehen:

25  $R^1$  für Wasserstoff, Halogen, Niedrigalkyl, Niedrigalkoxy  
 oder Niedrigalkylthio steht; wobei die Niedrigalkyl-  
 teile dieser Reste 1-4 Kohlenstoffatome haben;

$R^2$  für Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy;

30  $R^3$  für Wasserstoff oder Niedrigalkyl;

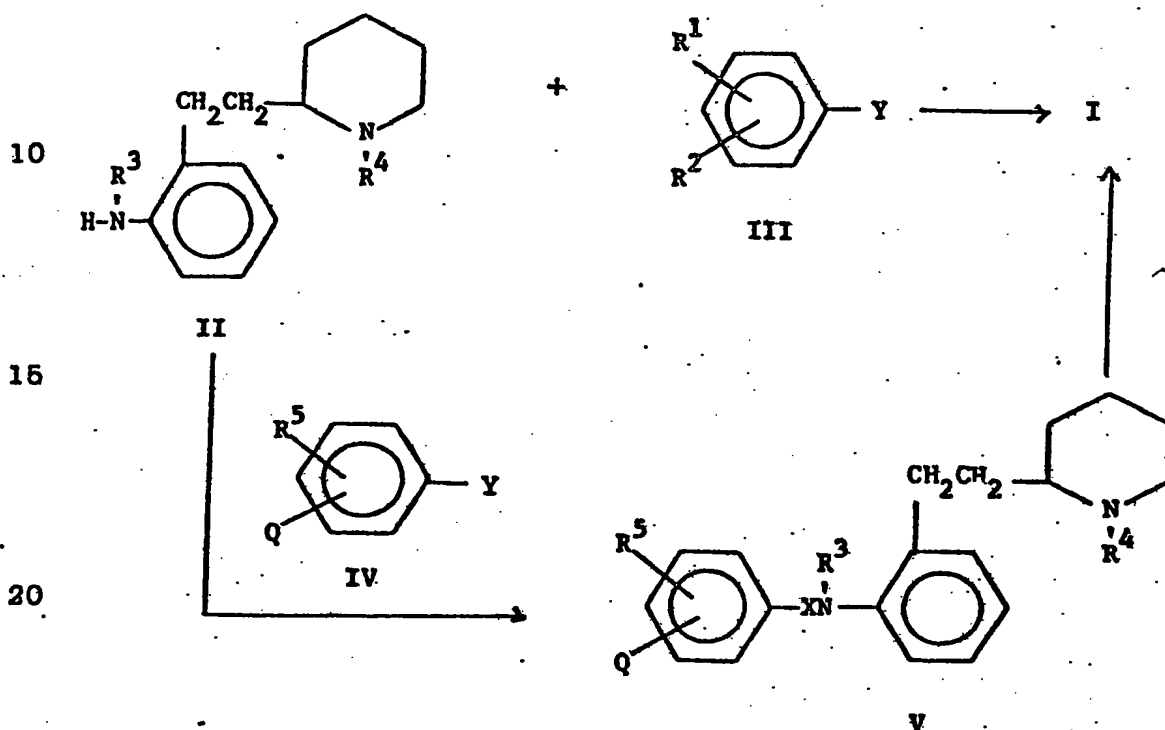
$R^4$  für Wasserstoff oder Niedrigalkyl;  
 und

35 X für die divalenten Gruppen  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NHC-} \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{-NHC-} \end{array}$  oder  
 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{-C-} \end{array}$ .

M/23 144

1

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden nach dem  
 5 nachstehend beschriebenen Verfahren hergestellt:



25

In diesem Schema haben  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  die oben  
 für die Formel I angegebenen Bedeutungen.

30

$\text{Q}$  ist  $\text{R}^2$  oder ein Hydroxygruppen-Synthon, eine Gruppe,  
 welche leicht in  $-\text{OH}$  überführt werden kann, beispiels-  
 weise Benzyloxy oder Acetoxy.

35

$\text{R}^5$  ist unabhängig ausgewählt unter  $\text{Q}$  oder der durch  
 $\text{R}^1$  definierten Gruppe.

Das Symbol  $\text{Y}$  steht für eine reaktive Gruppe an  
 Verbindung III oder IV, welche vom o-Aminorest der  
 Verbindung II angegriffen werden kann.

15.07.80

3226540

M/23 144

11  
-20-

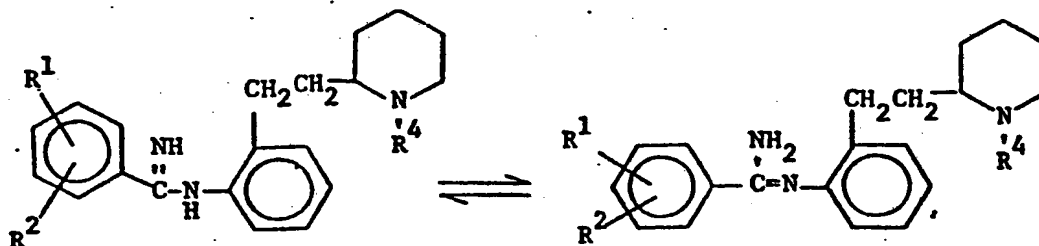
1

Als solche kann Y eine Isocyanat-, Isothiocyanat- oder eine Iminoestergruppe sein. Das Verfahren wird unter Bedingungen durchgeführt, welche für eine Aminaddition oder-Kondensation mit Isocyanaten, Isothiocyanaten oder Iminoestern geeignet sind. Das Verfahren umfaßt insbesondere Mischen ungefähr stöchiometrischer Mengen eines entsprechend substituierten o-Aminophenethylpiperidins der allgemeinen Formel II, gelöst in einem geeigneten, nicht-reaktiven organischen Lösungsmittel, mit einer geeigneten Zwischenverbindung der Formel IV. Anschließend rührt man dann diese Reaktionsteilnehmer etwa 12 bis 24 Stunden bei Temperaturen, welche von Raumtemperatur bis zur Rückflußtemperatur des organischen, flüssigen Mediums reichen können. Benzol, Toluol und Xylol sind bevorzugte Flüssigkeiten zur Durchführung des Verfahrens, wenngleich auch andere Lösungsmittel, die üblicherweise für Reaktionen dieses Typs verwendet werden, angewandt werden können, z.B. Chloroform, Dichlorethan, Ethylacetat, Pyridin und dergleichen. Die gewünschten Produkte werden nach Standardmethoden, die dem Fachmann bekannt sind, isoliert und gereinigt. Aufgrund der Amidinstruktur

(Y steht für  $\begin{array}{c} \text{NH} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ ) der Formel I ist auch die Möglichkeit tautomerer Formen gegeben, wenn  $\text{R}^3$  für Wasserstoff steht.

30

35



15-07-80

3226540

**M/23 144**

12  
-21-

**1**

5 Zwischenverbindungen der Formel II, nämlich o-Aminophenethyl-  
piperidine sind in der Literatur beschrieben (vgl.  
Dykstra et al., J. Med. Chem., 16, 1015-1020 (1973)  
und in den zuvor erwähnten US-Patenten von Dykstra,  
et al.).

10 Zwischenverbindungen der Formel III und IV, /substituierte  
Phenylisocyanate, Isothiocyanate und Iminoester sind  
im Handel erhältlich und in der chemischen Literatur  
beschrieben (vgl. Hardy, J. Chem. Soc., 2011 (1934);  
Dains et al., Org. Syn., coll. Vol. 1, 447 (1941).  
nämlich

15 Umwandlung der Vorstufen der Formel V in die gewünschten Verbindungen der Formel I erfolgt durch milde Hydrolyse oder Hydrogenolyse, welche mit Standardverfahren durchgeführt werden.

20 Biologische Tests mit den erfindungsgemäßen Verbindungen  
der Formel I, unter Anwendung verschiedener Screening  
Methoden mit Tieren, welche aufgrund der guten Korrelation  
für die Voraussage klinischer antiarrhythmischer Wirkungen  
verwendet wurden, zeigte eine gute Wirksamkeit.  
25 Die Brauchbarkeit der Verbindungen der Formel I kann  
mit den folgenden speziellen Testmethoden gezeigt  
werden:

30 1. Beim Hund wird mit Aconitin induzierte Arrhythmie  
durch parenterale Verabreichung der Piperidine  
der Formel I nach dem folgenden in vivo Test  
verhütet. Der Brustkorb eines anästhesierten  
Hundes wird an der Mittellinie geöffnet und die  
35 rechten und linken Ventrikellappendices durch kleine  
Schlitze im Pericardium freigelegt.

15.07.82

3226540

43

-12-

M/23 144

1

Man befestigt bipolare Aufzeichnungselektroden an den Atriumoberflächen und befestigt ein 4 x 4 mm großes Stück reiner Gaze an der Oberfläche des rechten Vorhofanhangs. Man macht Kontrollaufzeichnungen verschiedener Herzfunktionen, einschließlich Femoralarterienblutdruck und rechte und linke Atriumelektrogramme. Man induziert Atriumarrhythmie, indem man 3 bis 5 Tropfen einer Aconitinlösung auf das Gazestückchen gibt, das am rechten Atrium befestigt ist. Innerhalb einer Minute tritt eine unregelmäßig rasche Atriumbewegung auf. Während des gesamten Versuchs wird in zehnminütigen Abständen frisches Aconitin (2 bis 3 Tropfen) auf das Gazestückchen gegeben. Die Testverbindung wird intravenös fünf Minuten nach dem erstmaligen Verursachen der Arrhythmie verabreicht und die Infusion wird langsam so lange fortgeführt, bis man eine wirksame Dosis erhält, welche den normalen Rhythmus des Herzens wieder herstellt.

Intravenöse Verabreichung von 2 bis 4 mg/kg 2-[2-(1-Methyl-2-piperidinyl)äthyl]-thiocarbanilid, einer repräsentativen Verbindung der vorliegenden Erfindung (Beispiel 9) stellt beim Hund mit durch Aconitin induzierter Arrhythmie den normalen Herzrhythmus wirksam wieder her.

2.) Bei Mäusen wird nach einem anderen in vivo Test die durch Chloroform induzierte Arrhythmie nach dem Verfahren von J.W. Lawson, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 160, 22 (1968) inhibiert.

35

Intraperitoneale Verabreichung von 2-[2-(1-Methyl-2-piperidinyl)-äthyl]carbanilid (Beispiel 1) und des 4'-Methoxy-Analogen (Beispiel 2), welche erfindungs-



M/23 144

1

gemäße, repräsentative Verbindungen sind, an Mäuse  
verhindern mit Chloroform induzierte Arrhythmie  
5 bei ED<sub>50</sub>-Dosen von 23 mg/kg bzw. 46 mg/kg.

3. Bei einem in vitro Test, der die anti-arrhythmischen  
Wirkungen der Verbindungen der Formel I zeigt,  
wird das Kaninchen-Atrium verwendet. Bei diesem  
10 Test wird das linke Atrium in eine Chenoweth  
Lösung gelegt, die man auf 30 °C erwärmt und mit  
95 % Sauerstoff : 5 % Kohlendioxyd spült. Das  
untere Ende des Atriums wird an einem kleinen Haken  
befestigt, der im Bad angebracht ist, und das obere  
15 Ende wird mit einem Aufnehmer verbunden, der  
die Kontraktionsaktivität aufzeichnet. Das Atrium  
wird mit einer Grundfrequenz von 30/Minute stimuliert,  
unter Verwendung von Rechteckpulsen mit einer Dauer  
von 10 Millisekunden beim 1,2 bis 1,5 fachen der Schwellen-  
20 spannung. Man gibt eine Testverbindung in das Bad  
und wiederholt den Test in 5-Minuten Abständen.  
Man erhält ein Dosis-Ansprech-Verhältnis bei Ver-  
wendung weiterer Dosen der Testverbindungen.  
Die Wirksamkeit einer Testverbindung kann ausgedrückt  
25 werden als wirksame Konzentration, welche die  
maximale Erhöhung der Refraktärzeit des Atriums  
im stabilen Dauerzustand auf 50 % erniedrigt.  
Diesen Wert bezeichnet man als EC<sub>50</sub>. Die EC<sub>50</sub>-Werte  
einiger repräsentativer erfindungsgemäßer Verbindungen  
30 sind nachstehend angegeben.

35

15.07.83

3226540

M/23 144

-14-

1

5	Verbindung, Produkt von:	X	EC <sub>50</sub> (µg/ml)
	Beispiel 1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NHC-} \end{array}$	1,5
10	Beispiel 2	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NEC-} \end{array}$	29
	Beispiel 9	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{-NHC-} \end{array}$	5,9
	Beispiel 15	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{-C-} \end{array}$	10

15

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung  
 betrifft ein Verfahren zur Erzeugung einer antiarrhythmischen  
 Wirkung bei Säugetieren, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man dem  
 Säugetier entweder oral oder  
 parenteral eine nicht-toxische, wirksame antiarrhythmische  
 Dosis von 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht einer Ver-  
 bindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verträg-  
 lichen Säureadditionssalzes davon verabreicht. Die  
 hierin verwendete Bezeichnung "nicht-toxisches, pharma-  
 zeutisch verträgliches Säureadditionssalz" bezieht sich  
 auf eine Kombination von erfindungsgemäßen Verbindungen  
 mit relativ nicht-toxischen anorganischen oder organischen  
 Säuren. Beispiele für geeignete Säuren, die verwendet werden  
 können, sind Schwefelsäure, Phosphorsäure, Chlorwasserstoff-  
 säure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure,  
 Sulfamidsäure, Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure,  
 para-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure,  
 Bernsteinsäure, Maleinsäure, Schleimsäure, Weinsäure,  
 Citronensäure, Gluconsäure, Benzoesäure, Zimtsäure,  
 Isäthionsäure und verwandte Säuren. Dem Fachmann ist  
 auch bekannt, daß die Verbindungen der Formel I in

1

mindestens einer racemischen stereoisomeren Form vor-  
5 liegen, da sie mindestens ein asymmetrisches Kohlen-  
stoffatom enthalten (2-Stellung des Piperidinrings).  
Derartige racemische Modifikationen können in die  
einzelnen optischen Isomeren auf der Basis von physi-  
kalisch-chemischen Unterschieden aufgetrennt werden;  
10 beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation der  
Base als Säureadditionssalz unter Verwendung optisch  
aktiver Säuren oder durch Chromatographie.  
Optisch aktive Stereoisomere können nach aus dem  
Stand der Technik bekannten Spaltungsmethoden erhalten  
15 werden.

Werden die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen  
Formel I als antiarrhythmische Mittel verwendet, so  
können sie an Säugetiere, einschließlich dem Menschen,  
20 allein oder in Kombination mit einem pharmazeutisch  
verträglichen Träger verabreicht werden. Der Anteil an  
pharmazeutischem Träger wird bestimmt durch die  
Löslichkeit und chemische Natur der Verbindung und die  
gewählte Verabreichungsart in der herkömmlichen  
25 pharmazeutischen Praxis. Beispielsweise können sie  
oral in Form von Tabletten, überzogenen Tabletten oder  
Kapseln verabreicht werden, welche Hilfsstoffe wie  
Stärke, Milch, Zucker, bestimmte Tone, Gelatine,  
Stearinsäuren oder deren Salze, z.B. Magnesium- oder  
30 Calciumstearat, Talkum, pflanzliche Fette oder Öle,  
Gummistoffe, Glycole und andere bekannte Trägerstoffe  
enthalten. Sie können auch oral in Form von Lösungen  
verabreicht werden, welche Farbstoffe, und Geschmacks-  
mittel enthalten, oder sie können parenteral, d.h.  
35 intramuskulär, intravenös oder subcutan injiziert  
werden. Zur parenteralen Verabreichung können sie in

15.07.83

3226540

M/23 144

17  
-16-

1

in Form einer sterilen Lösung vorliegen. Diese  
pharmazeutischen Mittel werden auf herkömmliche Weise  
5 hergestellt.

Eine empfohlene Dosisform besteht aus einem  
pharmazeutischen Träger und der therapeutisch wirk-  
samen Verbindung in ausreichender Menge, um eine  
10 nicht-toxische wirksame antiarrhythmische Dosis  
von etwa 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht des behandelten  
Säugetiers zu ergeben.

15 Die nachstehenden Beispiele sollen die Erfindung  
näher veranschaulichen, sie jedoch nicht einschränken.

20

25

30

35

15.07.82

3226540

M/23 144

18  
-1-

1

Beispiel 1

5

2-[2-(1-Methyl-2-piperidiny1)-ethyl]-carbanilid

Eine Lösung bestehend aus 6,5 g (0,03 Mol) 2-(ortho-Amino-phenethyl)-1-methyl-piperidin in 50 ml Benzol wird bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von 3,3 ml (0,03 Mol) Phenylisocyanat in 50 ml Benzol gibt man tropfenweise zu der gerührten Aminophenethylpiperidinlösung. Nach beendeter Zugabe rührt man bei Raumtemperatur weiter und dabei fällt langsam ein Feststoff aus. Man läßt die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur stehen und filtriert dann, wobei man 8,6 g eines weißen Feststoffs erhält, Fp. 149-153 °C. Umkristallisation aus Benzol ergibt 6,1 g reines Produkt, Fp. 150-151,5 °C.

20

Analyse  $C_{21}H_{27}N_3O$ :

	C	H	N
berechnet:	74,74	8,07	12,45 %
gefunden:	74,72	8,13	13,36 %

25

NMR ( $CDCl_3$ ), chemische Verschiebung (Anzahl der Protonen, Multiplizität):

1,50 (10, m); 2,31 (3, s); 2,70 (3, m);  
6,7 (1, bs) 7,21 (8, m), 7,70 (1, m);  
9,30 (1, bs).

30

IR (KBr): 700, 750, 1240, 1450, 1500, 1560, 1600, 1650, 2940 und 3320  $cm^{-1}$ .

35

15.07.82

3226540

49  
-16-

M/23 144

1

Beispiel 25 4'-Methoxy-2-[2-(1-methyl-2-piperidinyl)ethyl]-carbanilid

Eine Lösung von 4,5 g (0,03 Mol) para-Methoxyphenyl-  
isocyanat in 50 ml Benzol gibt man tropfenweise zu  
einer gerührten Lösung von 6,5 g des ortho-Aminophenethyl-  
10 piperidins in 50 ml Benzol wie in Beispiel 1.  
Filtrieren ergibt 9,0 g eines weißen Feststoffs,  
Fp. 159-161 °C. Umkristallisation dieses Feststoffs  
aus etwa 250 ml Äthylacetat ergibt 7,5 g reines Produkt,  
Fp. 161-162 °C.

15

Analyse für  $C_{22}H_{29}N_3O_2$ :

	C	H	N
berechnet:	71,90	7,95	11,44 %
gefunden:	71,99	7,99	11,47 %

20

NMR ( $CDCl_3$ ): 1,54 (10,m); 2,22 (3,s); 2,64 (3,m); 3,69  
(3,s); 6,68 (3,m); 7,10 (5,m); 7,55 (1,m);  
8,68 (1,bs).

25

IR (KBr): 750, 825, 1235, 1450, 1510, 1555, 1600, 1640,  
2930 und 3300  $cm^{-1}$ .

30

Ähnliche Carbanilide der Verbindungen der Formel I  
(siehe Tabelle I) können wie oben beschrieben unter Ver-  
wendung der geeigneten Zwischenprodukte II und III  
erhalten werden.

35

15.07.82

3226540

20  
-19-

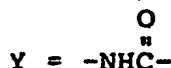
M/23 144

1

T a b e l l e I

5

Weitere Carbanilide der allgemeinen Formel I



10

	<u>Beisp.</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>Reaktionsteilnehmer</u>
	3	4-SCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-(o-Methylaminophenethyl)-1-methylpiperidin und 4-Methylthiophenyl-isocyanat
15	4	2-Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	2-(o-Aminophenethyl)-1-methylpiperidin und 2-Chlorphenyl-isocyanat
	5	3-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	2-(o-Aminophenethyl)-1-methylpiperidin und 3-Propylphenyl-isocyanat
20	6	3-Br	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-(o-Methylaminophenethyl)-1-ethylpiperidin und 3-Bromphenyl-isocyanat
	7	4-(t-Butoxy)	H	H	CH <sub>3</sub>	2-(o-Aminophenethyl)-1-methylpiperidin und 4-(t-Butoxyphenyl)-isocyanat
25	8	4-OCH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2-(o-Aminophenethyl)-1-methylpiperidin und 3,4-Dimethoxyphenyl-isocyanat

30 Beispiel 92-[2-(1-Methyl-2-piperidiny)ethyl]thiocarbanilid

35 Eine Lösung von 3,0 ml (0,033 Mol) Phenylisothiocyanat in 50 ml Benzol gibt man tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 6,5 g des o-Aminophenethylpiperidin in 50 ml Benzol wie in Beispiel 1. Einengen im Vakuum der

150782

3226540

21  
-28-

M/23 144

1

der Reaktionslösung ergab 10 g des Produkts in Form  
5 eines viskosen, gelben Gummis.

#### Umwandlung in das Mucatsalz

3,0 g (0,015 Mol) Schleimsäure gibt man in kleinen  
10 Mengen zu einer am Rückfluß gehaltenen Lösung des  
rohen Thiocarbanilid-Produkts in 100 ml Methanol.  
Nach beendeter Säurezugabe wird die Reaktionsmischung  
in einem Eisbad abgeschreckt und nicht umgesetzte  
Schleimsäure wird durch Filtrieren entfernt. Beim Stehen-  
15 lassen kristallisiert das Mucatsalz aus der Lösung und  
wird abfiltriert, mit zusätzlichem kaltem Methanol ge-  
waschen und an der Luft getrocknet, wobei man 8,7 g  
eines rohen Feststoffs erhält. Zweimalige Umkristalli-  
sation aus Methanol ergibt 3,6 g des hydratisierten, reinen  
20 Produkts, Fp. 120,5-129,5 °C (Blasen).

Analyse für  $C_{21}H_{27}N_3S \cdot 1/2 C_6H_{10}O_8 \cdot H_2O$ :

	C	H	N
berechnet:	60,48	7,19	8,82 %
25 gefunden:	60,41	7,19	8,75 %

NMR ( $D_2O$ ): 1,80 (8,m); 2,65 (2,m); 2,79 (3,s); 3,24 (3,m);  
3,94 (1,s); 4,22 (1,s); 4,22 (1,s); 4,70  
(HDO + 5,s); 7,39 (9,m).

30

IR (KBr): 705, 760, 1320, 1450, 1500, 1535, 1600, 2955,  
3270 und 3430  $cm^{-1}$ .

Ähnliche Thiocarbanilide können synthetisiert werden  
35 unter Verwendung der geeigneten Zwischenprodukte II und III  
(siehe Tabelle 2) wie oben beschrieben.



15.07.82

3226540

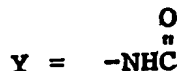
M/23 144

22  
-21-

1

T a b e l l e II

5



10	Beisp.	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	Reaktionsteilnehmer
	10	H	4-OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2-(o-Aminophenethyl)-1-methylpiperidin und 4-Methoxyphenyl-isothiocyanat
15	11	2-F	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2-(o-Methylaminophenethyl)-1-propylpiperidin und 2-Fluorphenyl-isothiocyanat
	12	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	2-(o-Aminophenethyl)-1-methylpiperidin und 3-Ethylphenyl-isothiocyanat
20	13	4-SCH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	2-(o-Ethylaminophenethyl)-piperidin und 4-Methylthiophenyl-isothiocyanat.
	14	4-Cl	H	H	CH <sub>3</sub>	2-(o-Aminophenethyl)-1-methylpiperidin und 4-Chlorphenyl-isothiocyanat

25

Beispiel 15

N-[2-[2-(1-Methyl-2-piperidiny)-ethyl]-phenyl]-p-anisamidin

30

Eine Lösung bestehend aus 8,2 g (0,045 Mol) 4-Methoxybenzoesäureäthyliminoester und 8,0 g (0,037 Mol) des o-Aminophenethylpiperidins in 100 ml Toluol wird am Rückfluß erhitzt. Eine Lösung von 2,2 g (0,037 Mol) Essigsäure in 50 ml Toluol wird tropfenweise zugegeben. Nachd m man sie weitere 4 1/2 Stunden am Rückfluß gehalten hat, wird die Reaktionsmischung zur Trockn

35

15.07.82

3226540

M/23 144

23  
-22-

1

eingeeengt und der Rückstand wird in verdünnte HCl aufgenommen und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen. Die saure Lösung macht man mit 50 % NaOH basisch und extrahiert mit Benzol. Man vereinigt die Benzolextrakte, wäscht mit Wasser und trocknet (MgSO<sub>4</sub>) und engt danach zur Trockne ein. Das erhaltene gelbe Öl löst man in 0,5 l Isopropyläther und läßt über Nacht stehen. Filtration ergibt 9 g rohes Produkt, welches aus Äthylacetat umkristallisiert wird, wobei man 8,0 g Produkt erhält, Fp. 140,5 - 141 °C.

15 Analyse für C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O:

	C	H	N
berechnet:	75,17	8,32	11,96 %
gefunden:	75,07	8,39	11,93 %.

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1,64 (10,m); 2,18 (3,s); 2,62 (3,m); 3,79 (3,s); 4,65 (2,bs); 7,00 (6,m); 7,77 (2,m).

IR (KBr): 750, 840, 1255, 1380, 1520, 1575, 1600, 1630, 2780, 2940, 3320 und 3455 cm<sup>-1</sup>.

25

Ähnliche Amidine können wie oben beschrieben hergestellt werden, wenn man die geeigneten Zwischenprodukte der Formeln II und III verwendet (siehe Tabelle III).

30

35

15.07.83

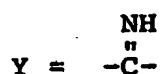
3226540

24  
-25-

M/23 144

T a b e l l e    I I I

Weitere Amidine der Formel I



10	<u>Beisp.</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>R<sup>4</sup></u>	<u>Reaktionsteilnehmer</u>
	16	4-Br	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-(o-Methylaminophenethyl)-1-ethylpiperidin und Ethyl-4-brombenzimidat
15	17	3-Bu	H	H	CH <sub>3</sub>	2-(o-Aminophenethyl)-1-methylpiperidin und Ethyl-3-butylbenzimidat
	18	4-OEt	H	H	CH <sub>3</sub>	2-(o-Aminophenethyl)-1-methylpiperidin und Ethyl-4-ethoxybenzimidat
20	19	3-SMe	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2-(o-Methylaminophenethyl)-1-methylpiperidin und Ethyl-3-methylthiobenzimidat

25 Die nachstehenden Beispiele illustrieren die Bildung von Verbindungen der Formel V (Tabelle IV) und deren Umwandlung in Hydroxygruppen enthaltende Verbindungen der Formel I. Durch geeignete Auswahl der Reaktionsteilnehmer können weitere Verbindungen der Formel V und

30 Hydroxy enthaltende Verbindungen der Formel I hergestellt werden.

35

15.07.80

25  
-24-

3226540

M/23 144

1

## T a b e l l e IV

5

Verbindungen der Formel V

	Beisp.	R <sup>1</sup>	Q	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X	Reaktionsteilnehmer
10	20	H	4-O <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Me	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NHC-} \end{array}$	2-(o-Aminophenethyl)-1-methyl-piperidin und 4-Acetoxyphenyl-isocyanat
	21	3-OCH <sub>3</sub>	4-O <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Me	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NHC-} \end{array}$	2-(o-Aminophenethyl)-1-methyl-piperidin und 4-Acetoxy-3-methoxyphenyl-isocyanat
15	22	H	4-O <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Me	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{-NHC-} \end{array}$	2-(o-Aminophenethyl)-1-methyl-piperidin und 4-Acetoxyphenyl-isothiocyanat
	23	3-OCH <sub>3</sub>	4-O <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Me	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{-C-} \end{array}$	2-(o-Aminophenethyl)-1-methyl-piperidin und Ethyl-4-acetoxy-3-methoxybenzimidat
20	24	H	4-O <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	Me	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{-C-} \end{array}$	2-(o-Aminophenethyl)-1-methyl-piperidin und Ethyl-4-acetoxy-benzimidat
	25	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>2</sub> Ph	H	Me	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{-NHC-} \end{array}$	2-(o-Aminophenethyl)-1-methyl-piperidin und 4-Benzyl-oxy-3-methoxyphenyl-isothiocyanat
25							

## Beispiel 26

30

4'-Hydroxy-2-[2-(1-methyl-2-piperidiny) ethyl]carbanilid

Man suspendiert 4'-Acetoxy-2-[2-(1-methyl-2-piperidiny)-ethyl]-carbanilid (Beispiel 20) in 1N NaOH und rührt bis

35 Lösung auftritt. Man stellt den pH der wässrigen Lösung mit 6N HCl auf 9 ein. Extraktion mit CHCl<sub>3</sub> und Einengen d r Extrakte im Vakuum ergibt ein rohes Material, welches aus Alkohol umkristallisiert wird.

M/23 144

1

5 Beispiel 27

4'-Hydroxy-3'-methoxy-2-[2-(1-methyl-2-piperidiny)-ethyl]-thiocarbanilid

10 Eine alkoholische Lösung von 4'-Benzyloxy-3'-methoxy-  
2-[2-(1-methyl-2-piperidiny)-ethyl]-thiocarbanilid  
(Beispiel 25) wird unter Verwendung eines Niederdruck-  
hydrierapparates und 10 % Palladium auf Kohle bei  
3,4 bis 4,1 bar (50-60 psi) katalytisch hydriert, bis  
15 ein Äquivalent Wasserstoff absorbiert ist. Der Kata-  
lyзатор wird durch Filtrieren entfernt und das Filtrat  
engt man im Vakuum ein, wobei man ein rohes Produkt  
erhält, welches in das Mucatsalz überführt und durch  
20 Kristallisation gereinigt wird.

25

30

35

Hch

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**